



UNIVERSITÉ DE GENÈVE -- Faculté de Médecine
Clinique Médicale -- Professeur Docteur M. ROCH

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DU DIABÈTE PAR L'INSULINE

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

PAR
JOSEPH CHACAR
(DE LIBAN)

Thèse N° 1205

GENÈVE
IMPRIMERIE J. GUERRY, 23, RUE DES BAINS

1927

UNIVERSITÉ DE GENÈVE -- Faculté de Médecine
Clinique Médicale — Professeur Docteur M. ROCH

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU TRAITEMENT DU DIABÈTE
PAR L'INSULINE

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

PAR

JOSEPH CHACAR

(DE LIBAN)

Thèse N° 1205

GENÈVE
IMPRIMERIE J. GUERRY, 23, RUE DES BAINS

1927

*La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de M.
le Prof. M. Roch, autorise l'impression de la présente thèse,
sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions
qui y sont énoncées.*

Genève, le 8 octobre 1926.

Le Doyen,

M. ROCH.

A mon cher père et à ma chère mère

*En témoignage d'affection
et de reconnaissance.*

A mes amis et parents.

les animaux auxquels on a enlevé le pancréas, conclut qu'il « existe une relation causale entre les altérations graves du pancréas et le diabète sucré ». La forme clinique bien connue aujourd'hui du diabète maigre a été ainsi établie.

Les vues de Bouchardat et de Lancéreaux ont été pleinement confirmées quelques années plus tard par les recherches expérimentales mémorables de *Mehring* et *Minkowsky* (1889). Ces deux auteurs, en extirpant chez les animaux le pancréas, provoquaient chez eux le diabète maigre.

A vrai dire, la période expérimentale de dépancréatization a été inaugurée bien avant ces auteurs.

Bouchardat et son élève Sandras ont tenté à plusieurs reprises de pratiquer cette opération chez des chiens. Mais ces derniers ont toujours fini par succomber aux suites opératoires.

Claude Bernard avait également tenté d'enlever le pancréas à des chiens, dans le but d'étudier le rôle de cet organe dans la digestion des graisses ; mais ces tentatives ont également échoué, puisque tous les chiens opérés ont été emportés, soit par l'hémorragie, soit par la péritonite.

Enfin *de Dominis* (1889) a bien réussi à maintenir en vie les chiens dépancréatés, mais cet auteur n'a pas observé chez eux des troubles connus de diabète.

La découverte expérimentale du diabète appartient donc à *Mehring* et *Minkowski*. Ils l'ont formulée en juin 1889 dans les termes suivants :

« Après l'extirpation du pancréas chez le chien, il survient un diabète qui commence quelque temps après l'opération et qui dure des semaines, sans interruption, jusqu'à la mort de l'animal.

« Outre la glycosurie, on observe la polyurie, puis un amaigrissement très prononcé et une grande faiblesse, malgré une alimentation abondante.

« L'urine du chien dépancréaté et à jeun depuis 48 heures, renfermait 50 à 60 grammes de sucre par litre. »

Quatre ans plus tard (1893), *Laguesse* détermine la lo-

calisation de l'hormone pancréatique glycorégulateur, notamment dans les îlots de Langerhans.

Les années qui suivent sont marquées par les efforts de plusieurs auteurs pour obtenir un produit antidiabétique actif

En 1905, *Gley* prépare un extrait pancréatique qui lui donne des résultats satisfaisants chez un chien rendu diabétique.

En 1907-08, *Zuelzer*, *Dorhn* et *Marxer* réussissent à préparer un extrait pancréatique (alcoolique) qui se montre actif, hypoglycémiant dans le diabète humain et chez le chien dépancréaté.

Scott (1912), *Paulesco* et *Mackenzie* (1921) ont également obtenu par des procédés divers, des extraits pancréatiques actifs.

Mais le grand mérite de *Bantig* et *Best* est d'avoir pratiquement isolé l'hormone pancréatique. Ils ont ainsi enrichi la thérapeutique du diabète d'un médicament très actif.

La pharmacodynamie de l'Insuline

Bantig et *Best* ont montré que l'Insuline abaisse la glycémie et la glycosurie et fait totalement disparaître les corps cétoniques chez les chiens rendus diabétiques par l'ablation du pancréas.

Comme unité de dosage, les auteurs ont fixé la dose qui est capable d'abaisser la glycémie, chez un lapin de 2 kg. et à jeun depuis 24 heures, jusqu'au-dessous de 0,045 %. Cette dose provoque généralement chez le lapin des crampes et des convulsions plus ou moins prononcées. En clinique, on a adopté comme unité, ceci soit dit en passant, le 1/3 de l'unité de Bantig.

Les recherches ultérieures d'autres auteurs ont montré que l'Insuline, en plus de son action sur le métabolisme, exerce encore une action sur le système cardio-vasculaire ; elle se traduirait par le ralentissement du rythme cardiaque et par l'abaissement de la pression sanguine ; ce sont, com-

me on le sait, des effets inverses de ceux que provoque l'adrénaline, l'antagoniste de l'Insuline. Mais il faut remarquer que les actions cardio-vasculaires de l'Insuline sont peu accusées et n'ont qu'une importance minime en comparaison de son action antidiabétique.

Le mode d'action de l'Insuline

Bantig et *Best*, entre autres, en se basant sur l'augmentation du quotient respiratoire produite par l'Insuline, admettent que ce médicament exagère la combustion des hydrates de carbone. Cette hypothèse ne nous paraît pas être admissible, étant donné que l'augmentation du quotient respiratoire, qui n'est d'ailleurs pas constante, s'accompagne seulement d'une exagération du dégagement de CO_2 , sans augmentation marquée, correspondante d' O_2 consommé. Or, il faut convenir que s'il s'agissait d'une exagération de la combustion hydro-carbonée, elle devrait s'accompagner également d'une augmentation de la consommation d' O_2 .

L'hypothèse de l'augmentation de la combustion hydro-carbonée rejetée, il faut se demander ce que devient alors le glycose dont la baisse dans l'organisme humain et animal soumis à l'Insuline se traduit par la diminution de la glycémie et de la glycosurie ? On peut proposer les deux explications suivantes :

1. Il peut s'agir d'une accumulation du glycose, dans l'organisme soumis à l'Insuline, sous forme de glycogène. Cette glycogénisation s'opérant, comme à l'état physiologique dans le foie, a été en effet démontrée par les auteurs canadiens : ils ont constaté une augmentation du glycogène hépatique de 1 à 12 % chez les animaux traités à l'Insuline.

2. D'après *Winter* et *Smith*, le glycose se trouvant dans l'organisme des diabétiques sous une forme qui ne peut être ni carburée, ni glycogénisée, se transforme sous l'influence de l'Insuline en une autre forme de glycose, qui est le glycose d'un organisme normal.

Le traitement à l'Insuline

Dosage. La dose variera suivant la gravité du diabète, le régime suivi par le malade et, bien entendu, suivant son poids. Dans les cas graves, avec acidose, et surtout dans le coma, on doit administrer de fortes doses --- des centaines d'unités par 24 heures ---, à raison de 10-20-30 unités à la fois, de préférence en injection intraveineuse. Il est indiqué d'administrer, dans ces cas, en même temps, du glucose auquel on doit attribuer une double action favorable : de parer aux inconvénients éventuels d'hypoglycémie que les fortes doses d'Insuline risquent de provoquer et, d'autre part, de favoriser la combustion des substances protéiques et des graisses qui « brûlent au feu des hydrocarbonés ».

Dans le diabète de gravité moyenne, il est préférable de commencer la cure insulinique par des doses faibles, de 10 à 20 unités par 24 heures, doses qu'on fera varier en rapport avec le taux de la glycosurie. Lorsque cette dernière est d'origine rénale (avec une glycémie normale), l'Insuline est contre-indiquée.

Suivant les données bibliographiques, on compte qu'en moyenne une unité d'Insuline fait baisser la glycosurie de 1 à 2 grammes. Mais ici comme ailleurs, en biologie il faut évidemment compter avec les variations individuelles.

Le mode d'administration

Dans le diabète modéré, il est recommandable d'administrer la dose de 24 heures en 2-3 fois, *une demi-heure environ avant les repas*. L'Insuline arrive ainsi à neutraliser la glycémie alimentaire; d'autre part, on diminue les risques d'exposer le malade aux troubles d'hypoglycémie.

Dans les cas de coma, les administrations de l'Insuline doivent être plus fréquentes, toutes les $\frac{1}{2}$ -1 heure, dix unités.

Quant à la voie d'administration, quoique certains auteurs aient préconisé les voies, buccale, rectale, intranasale,

linguale (Insuline sèche déposée sur la langue), il faut reconnaître que l'on n'obtient des résultats certains que par les injections parentérales --- sous-cutanées dans la généralité des cas et intraveineuses là où l'on cherche à produire un effet rapide --- dans les états comateux ou en imminence de coma.

Actions secondaires :

L'Insuline peut produire trois ordres de troubles :

1. Troubles hypoglycémiques.
2. Oedème.
3. Troubles d'ordre anaphylactique.

1. Le syndrome hypoglycémique est caractérisé par la symptomatologie suivante : lorsque l'hypoglycémie est modérée, entre 0,07 et 0,08%, le malade présente de l'inquiétude, de l'émotivité, quelques tremblements, de la fatigue et de la faiblesse générale. Avec l'accentuation de l'hypoglycémie, apparaissent des troubles cardiaques et vasomoteurs graves --- transpirations profuses, rougeur et pâleur de la face, vertige, tachycardie.

Enfin, lorsque l'hypoglycémie atteint un chiffre très bas, 0,35 ‰ par exemple, le malade peut présenter de l'aphasie sensorielle et motrice, du délire, de la confusion mentale et du collapsus cardiaque pouvant être fatal.

Cependant, il faut remarquer qu'on n'observe pas toujours un rapport direct entre l'intensité de l'hypoglycémie et celle des troubles qu'elle provoque : dans certains cas, l'hypoglycémie relativement modérée, de 0,08 %, s'accompagne de troubles assez accentués ; dans d'autres, par contre, une hypoglycémie très importante, de 0,054-0,04%, provoque des incidents fort peu inquiétants.

On observe ces symptômes d'hypoglycémie généralement 1 ½-2 h. après l'administration de l'Insuline, c'est-à-dire au moment où l'action hypoglycémisante de l'Insuline est ordinairement la plus prononcée.

Heureusement, ces troubles fâcheux cèdent dans la généralité des cas assez rapidement à l'administration du glycose en injection et *per os*, aux injections d'adrénaline et tout simplement à l'ingestion des aliments sucrés.

2. L'œdème local ou général peut faire partie des manifestations anaphylactiques que nous décrirons tout à l'heure. Mais l'œdème généralisé, visible ou bien se traduisant par une augmentation du poids, peut survenir en l'absence de toute autre réaction protéinique. Dans ce cas, on est en droit d'admettre que l'Insuline abaisse la perméabilité rénale hydrique.

3. Les réactions anaphylactoïdes ou protéiniques ne s'observent pas fréquemment depuis qu'on possède des Insulines bien purifiées. Elles présentent une ressemblance frappante avec ce qu'on observe dans la maladie sérique : placards indurés, rouges aux endroits des injections, s'accompagnant d'une réaction fébrile et de démangeaisons. Ces troubles comportant un pronostic favorable sont cependant fort désagréables aux malades et l'on se voit parfois obligé d'interrompre ou de cesser complètement le traitement: la malade que nous avons observée dans le service du Prof. Roch et dont l'observation est rapportée dans la thèse du Dr Bischler, présente un exemple démonstratif.

Les effets thérapeutiques et les indications de l'Insuline dans le diabète

L'Insuline agit dans le diabète humain, de même que dans le diabète expérimental chez le chien, sur le métabolisme des hydrocarbonés, des graisses et des protéines.

La baisse maximale de la glycémie a lieu généralement 1 $\frac{1}{2}$ -2 h. après l'administration de l'Insuline : l'effet d'une injection sous-cutanée ne dure, dans la généralité des cas, pas plus de 6-7 heures.

L'Insuline peut être considérée comme un médicament fidèle à action constante. Dans la plupart des cas de diabète,

Ayant suivi un régime sévère pendant trois semaines, il s'est senti mieux et n'a plus eu de sucre dans l'urine.

Il continue à suivre à peu près le même régime.

Il y a un mois et demi, notre malade ressent une douleur au pied gauche. Il pense à une nouvelle poussée de rhumatisme. Mais bientôt il remarque une plaie à la face plantaire du troisième doigt. Il suit un régime plus strict encore et sa plaie se referme. Mais il s'en forme une autre à la face plantaire du gros orteil, toujours du côté gauche.

Status praesens : Homme de taille moyenne, passablement amaigri.

A la face plantaire du gros orteil, on constate une ulcération, entourée d'une zone de peau durcie, à bord net.

Le dos du pied gauche est de teinte rouge-bleuâtre et enflée. Les battements de l'artère pédieuse sont aussi bien perçus que du côté droit.

Stat. pulmonaire : Thorax symétrique. Murmure vésiculaire bien perçu. Expiration un peu prolongée.

Système cardio-vascul. : La pointe bat dans le 5^e espace gauche, un peu en dehors de la ligne mamelonnaire. A l'auscultation, on entend un premier bruit soufflant un peu en dedans de la ligne mamelonnaire. Le second bruit est net et bien claqué.

La pression du sang à la radiale (au Pachon) est de $\frac{19}{7.5}$

La pression à la pédieuse droite est de 19. Celle de la pédieuse gauche est de $\frac{21}{10}$, les oscillations sont bonnes.

Syst. digestif : R. d. p.

Syst. nerveux : Réflexes tendineux faibles aux membres inférieurs. Les sensibilités, tactile et thermique, y sont diminuées.

18.VII. Le malade est mis à l'Insuline (voir les tableaux I et II).

30.VII. La plaie du gros orteil n'a subi aucun changement.

8.VIII. La plaie commence à se cicatriser. Le malade n'a presque plus de douleurs au pied gauche.

18.VIII. L'état de l'ulcère du gros orteil continue à s'améliorer. La rougeur et le gonflement du dos de l'orteil ont sensiblement diminué.

20.VIII. On commence un traitement au bleu de méthylène *per os*.

5.IX. L'ulcère du pied gauche s'est parfaitement cicatrisé.

13.IX. Le malade quitte l'hôpital. La gangrène du gros orteil du pied gauche est complètement guérie.

TABLEAU I

DATES	QUANTITÉ d'urine de 24 h.	GLYCOSURIE		GLY CÉMIE	INSULINE (Hôgl'andol)
		par litre	par 24 h.		
Juillet 1924				‰	
18	2250	62,5	140,6	2.92	
19	1500	62,5	93,7		10
20	1800	58	104,4		10
21	1450	52,6	75,4		10
22	1100	50	55		30
23	2150	45,4	96,7		20
24					20
25	1750	41,6	71,7		10
26	1750	41,6	71,7		10
27	1900	45,4	86,2		10
28	1800	45,4			
29	3100	35	108,5		
30	3500	45	137,5	2.53	40
31	2350	71	163,3		40
Août 1924					40
1	3000	50	150,0		
2	3600	45	162,0		
3	2500	58,8	145,0		
4	2600	48	124,8		
5	2100	32,04	67,2		60
6	2200	35,21	77,5	2.74	40
7	2300	39,38	90,75		60
8	2200	41,6	79,69		60
9	2400	35,2	84,48		60
10	2500	38,4	96,0		60
11	2600	27,4	71,24		40
12	2800	21,01	58,02		40
13	2600	26,12	67,91		
14	2350	29,59	68,54		
15	2250	33,3	74,49		
16	3100	40,9	127,04		
17	2500	28,9	72,65		
18	2700	28,41	76,71		

TABLEAU II

	Heures	Glycémie	Insuline
	9	2.92 ‰	10 unités
1 ^{re} épreuve	10.10'	2.20	
	10.45'	2.19	
	11.45'	2.18	
	9	2.53 ‰	40 unités
2 ^e épreuve	10	2.18	
	11	2.31	
	9	2.74 ‰	60 unités
3 ^e épreuve	10.15'	1.59	

OBSERVATION II

Femme âgée de 64 ans, entre à l'hôpital le 23 janvier 1924.

Antécédents héréditaires : Père mort à 60 ans, d'une affection pulmonaire. Mère morte à 52 ans, d'une affection abdominale.

Antécédents personnels : Rougeole à 9 ans. Réglée à 12 ans ; règles régulières, mais très douloureuses.

A 30 ans, infectée de syphilis par son mari qu'elle quitta. L'accident primitif a rapidement cédé à la cautérisation.

Depuis, la malade se porte parfaitement bien, ne présentant aucun accident jusqu'à 1921. A cette époque et deux ans plus tard, elle fut traitée à la Polyclinique dermatologique pour des boutons dans les parties génitales par des piqûres.

Depuis environ un an, elle a une soif exagérée sans augmentation de l'appétit.

Status praesens. Femme de taille moyenne, en bon état de nutrition ; se plaint de démangeaisons.

Système nerveux : Réflexes achilléens abolis.

Système respiratoire : Submatité et expiration prolongée au sonnet droit.

Syst. cardio-vasculaire : Pouls 84, régulier, synchron aux radiales. Petit souffle systolique à la pointe, sans propagation.

Syst. digestif : R. d. p.

Syst. uro-gén. : Urine : sucre ++, corps cétoniques --- réaction de Legal très légèrement positive.

29.I.24. Wassermann du sang = négative.

5.II. La réaction d'acétone dans l'urine est négative.

8.II. Après avoir été soumise pendant quelques jours à un régime antidiabétique, la malade reçoit 30 unités d'Insuline sans changer de régime. On continue à lui administrer de l'Insuline par intermittences, en se guidant sur l'importance de la glycosurie (voir tableau III).

15.III. La réaction de l'acétone dans l'urine recherchée à plusieurs reprise reste toujours négative.

27.III. Exeat.

TABLEAU III

DATES	QUANTITE d'urine de 24 h.	GLYCOSURIE par 24 heures	INSULINE (Hôglandol)
Janvier			
25	1250	75,2	Régime anti-diabétique
26	1000	41,6	
27	1600	40	
28	1600	45	
29	1000	40	
30			
31	2000	55,2	
Février			
1	1400	40	30 un.
2	1300	37,8	
5	1500	40	
6	1200	0	
7	1200	15	
8	1300	27	
9	1700	30,3	
10	1350	33,75	Même régime + pain diabétique
11	1600	55,5	
12	1900	47,2	
13	1200	traces	
14	1900	29	
15	2800	53,8	
16	1400	49	
17	1800	45	10 un.
18	1300	32,5	
19	1600	52,3	10 un.
20	1950	34,3	
21	2000	50,0	30 un.
22	1600	40,5	
23	2200	73,3	10 un.
24	1000	41,0	
25	1300	38	40 un.
26	2200	41	
27	2000	24	10 un.
28	1800	67	
Mars			
1	1600	50	10 un.
2	1500	52	
3	2700	84	
5	2800	60	
7	3000	75	
8	3000	75	
9	3000	64	
10	1600	80	

TABLEAU II

	Heures	Glycémie	Insuline
1 ^{re} épreuve	9	2.92 ‰	10 unités
	10.10'	2.20	
	10.45'	2.19	
	11.45'	2.18	
2 ^e épreuve	9	2.53 ‰	40 unités
	10	2.18	
	11	2.31	
3 ^e épreuve	9	2.74 ‰	60 unités
	10.15'	1.59	

OBSERVATION II

Femme âgée de 64 ans, entre à l'hôpital le 23 janvier 1924.

Antécédents héréditaires : Père mort à 60 ans, d'une affection pulmonaire. Mère morte à 52 ans, d'une affection abdominale.

Antécédents personnels : Rougeole à 9 ans. Réglée à 12 ans ; règles régulières, mais très douloureuses.

A 30 ans, infectée de syphilis par son mari qu'elle quitta. L'accident primitif a rapidement cédé à la cautérisation.

Depuis, la malade se porte parfaitement bien, ne présentant aucun accident jusqu'à 1921. A cette époque et deux ans plus tard, elle fut traitée à la Polyclinique dermatologique pour des boutons dans les parties génitales par des piqûres.

Depuis environ un an, elle a une soif exagérée sans augmentation de l'appétit.

Status praesens. Femme de taille moyenne, en bon état de nutrition ; se plaint de démangeaisons.

Système nerveux : Réflexes achilléens abolis.

Système respiratoire : Submatité et expiration prolongée au sommet droit.

Syst. cardio-vasculaire : Pouls 84, régulier, synchron aux radiales. Petit souffle systolique à la pointe, sans propagation.

Syst. digestif : R. d. p.

Syst. uro-gén. : Urine : sucre ++, corps cétoniques -- réaction de Legal très légèrement positive.

29.I.24. Wassermann du sang == négative.

5.II. La réaction d'acétone dans l'urine est négative.

8.II. Après avoir été soumise pendant quelques jours à un régime antidiabétique, la malade reçoit 30 unités d'insuline sans changer de régime. On continue à lui administrer de l'insuline par intermittences, en se guidant sur l'importance de la glycosurie (voir tableau III).

15.III. La réaction de l'acétone dans l'urine recherchée à plusieurs reprises reste toujours négative.

27.III. Exeat.

TABLEAU III

DATES	QUANTITE d'urine de 24 h.	GLYCOSURIE par 24 heures	INSULINE (Högländol)
Janvier			
25	1250	75,2	Régime anti-diabétique
26	1000	41,6	
27	1600	40	
28	1600	45	
29	1000	40	
30			
31	2000	55,2	
Février			
1	1400	40	30 un.
2	1300	37,8	
5	1500	40	
6	1200	0	
7	1200	15	
8	1300	27	
9	1700	30,3	Même régime + pain diabétique
10	1350	33,75	
11	1600	55,5	
12	1900	47,2	
13	1200	traces	
14	1900	29	
15	2800	53,8	20 un.
16	1400	49	
17	1800	45	
18	1300	32,5	
19	1600	53,3	
20	1950	36,3	
21	2000	50,0	10 un.
22	1600	40,5	
23	2200	73,3	
24	1000	60,0	
25	1300	38	
26	2200	44	
27	2000	23	40 un.
28	1800	67	
Mars			
1	1600	59	10 un.
2	1500	72	
4	2700	81	
5	2800	69	
7	3000	75	
8	3000	75	
9	3000	64	
10	1600	80	

OBSERVATION III

(W. Bischler, Thèse de Médecine, Genève 1926.)

Femme de 44 ans, entrée dans le service du Prof. Roch au mois de novembre 1923, avec le diagnostic diabète.

Antécédents héréditaires : La mère de la malade est morte de diabète à 35 ans, ainsi qu'un frère à 7 ans. Une sœur souffre depuis longtemps d'asthme de cause inconnue, un frère est très nerveux et un autre est faible de santé à la suite de deux atteintes de pleurésie.

Antécédents personnels : La malade même s'est très bien portée jusqu'à l'âge de 20 ans. Des ce moment, elle commence à maigrir, à perdre des forces. Mariée, elle n'eut qu'un enfant qui est toujours chétif et souffrant.

Il y a trois ans, elle eut un goitre qui a cédé en quinze jours, aux frictions faites avec un liquide fourni par un herboriste. Mais déjà pendant les derniers jours du traitement, elle commença à avoir une faim et une soif très vives, à uriner beaucoup. Un examen de l'urine fait en ce moment, décèle la présence de 69 gr. de glycose dans l'urine de 24 heures. Depuis, elle a suivi un régime assez sévère, sans toutefois faire disparaître la glycosurie qui est actuellement de 100 gr. par 24 heures.

A l'examen objectif, la malade ne présente que peu de signes particuliers : un sommet pulmonaire droit submat, des réflexes exagérés ; la quantité d'urine par 24 heures est de 2250 cc, la glycosurie de 102 gr., la glycémie de 2,66 ‰ ; enfin l'urine contient beaucoup de corps cétoniques.

On met d'abord la malade au régime strict sans hydrates de carbone pendant une quinzaine de jours, ce qui amène immédiatement une amélioration sensible : baisse graduelle, quoique irrégulière, de la quantité d'urine jusqu'à 1300-1400 cc. par jour, avec des oscillations, diminution lente et progressive de la glycosurie jusqu'à 55, puis 30, enfin 25 gr. L'acidose tend également à disparaître : on ne trouve plus d'acétone, mais seulement un peu d'acide diacétique et oxybutyrique dans l'urine.

Quant à la glycémie, sa baisse est beaucoup plus lente, mais constante ; au bout de la première semaine, elle est descendue à 1,96 ‰ puis huit jours après elle est de 1,81 ‰.

Mais dès que pour réalimenter la malade on ajoute un peu d'hydrates de carbone (50-60 gr.), l'amélioration s'arrête, la situation tend même à empirer : la diurèse remonte vers 2000-2300 cc ; la glycosurie de 24 heures oscille de nouveau entre 70 et 80 gr., la glycémie est au 20^e jour, de 2,20 ‰ ; enfin l'acidose a la tendance à augmenter.

Traitement à l'Insuline. Aussi on décide le 22^e jour d'instituer le traitement insulinién. On injecte environ 30 unités par jour. Cette thérapeutique a d'abord beaucoup de succès en permettant

d'augmenter la ration hydrocarbonée. La quantité d'urine baisse de nouveau et reste entre 1300 et 1500 ; la glycosurie diminue de 75 gr. jusqu'à 20 gr. Le taux de la glycémie redescend jusqu'à 1,7 ‰ au bout d'une huitaine de jours d'administration de l'insuline.

L'acidose diminue également sans jamais disparaître complètement ; le taux des corps cétoniques dans l'urine qui était de 5,03 ‰ au début, n'est plus que de 1,36 ‰ après huit jours d'insulinothérapie ; la quantité d'acide diacétique baisse de 1,98 ‰ à 0,46 ‰ et celle d'acide oxybutyrique de 3,05 à 1,05 ‰.

Une semaine après l'institution du traitement insulinién, on voit apparaître aux endroits d'injections récentes et anciennes des placards rouges, empâtés, indurés, très douloureux au toucher et spontanément.

On se voit obligé d'interrompre le traitement insulinién ; les troubles cutanés n'ont cédé petit à petit qu'au bout de 10 jours aux applications chaudes.

La suppression brusque de l'insulinothérapie a eu pour résultat l'aggravation de tous les symptômes de diabète, qui au bout de dix jours sont, malgré un régime sévère, aussi prononcés qu'au début.

La diurèse remonte lentement à 1700, 2000, 2400 et se stabilise près de 2250. La glycosurie qui était restée à 20 gr. avec l'insuline, remonte très rapidement à 80, 90, 100 gr. Il en est de même de la glycémie qui est six jours après la cessation du traitement insulinién de nouveau à 2,58 ‰. L'acidose enfin s'accroît, le taux des corps cétoniques dans l'urine remonte à 1,32 ‰, puis à 4,22 ‰.

C'est dans cet état d'acidose grave que la malade quitte le service dix jours après la cessation de l'insulinothérapie. La malade est morte chez elle deux mois après sa sortie de l'hôpital.

Conclusions

Dans les trois cas de diabète dont nous venons de rapporter l'histoire clinique, l'Insuline s'est montrée active.

Son action sur la glycémie est, comme le montrent les trois épreuves (tableau II), déjà évidente une heure après l'injection et elle n'est pas épuisée au bout de 2 h. 45'.

L'effet de l'Insuline sur la glycosurie est particulièrement net chez les malades II et III. Chez la malade II, chaque administration de l'Insuline est sans exception suivie d'une baisse notable de la glycosurie de 24 heures. En moyenne, chaque unité de l'insuline fait disparaître de l'urine de cette malade de 1,5 à 2,0 de sucre.

Chez la malade III, l'effet n'est pas moins prononcé, puisque 30 unités d'Insuline font descendre la glycosurie de 24 heures de 75 gr. à 20 gr.

En revanche, chez le malade I, la glycosurie présente, avec et sans Insuline, des oscillations trop fortes pour permettre des conclusions.

On ne serait cependant pas en droit de le considérer comme un insulino-résistant : comme les chiffres de glycosurie sur le tableau I le montrent, certaines injections d'Insuline sont en effet suivies d'un résultat indéniable.

En outre, il faut noter que chez ce malade la gangrène du pied paraît avoir bénéficié du traitement.

Enfin, l'action de l'Insuline sur l'acidose est démonstrative dans l'observation N° 3. Le taux des corps cétoniques baisse, dans l'espace de 8 jours de traitement insulinique, de 5,03 à 0,136 ‰.

Bibliographie

- Allen and Sherril.* — Clinical Observations with Insulin. The use of Insulin in diabetic treatment. *Journal of Metabolic Research* 1922, p. 803.
- Apert.* — Diabètes infantiles traités avec succès par l'insuline. Société des hôpitaux de Paris, nov. 1923.
- Banting, Best, Collip, Campbell and Fletcher.* — Pancreatic extracts in the treatment of the diabetes mellitus. *Can. medical association Journal* 1922, p. 141.
- Banting, Campbell and Fletcher.* — Further clinical experience with Insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Brit. med. Journal of metabolic Research* 1922, vol. II, p. 605.
- Campbell.* — Ketosis, acidosis and coma treatment by Insulin. *Journal of metabolic Research* 1922, vol. II, p. 605.
- Cheinisse.* — L'Insuline : sa valeur thérapeutique et ses indications. *Pr. méd.* 1923, N° 94, p. 991.
- Fitz, Murphy and Grant.* — The effect of Insulin on the metabolism of diabetes. *Journal of metabolic Research*, vol. II, p. 753.
- Fletcher and Campbell.* — The blood sugar following Insulin administration and the symptomcomplex hypoglycemia. *Journal of metabolic Research*, vol. II, p. 637.
- Forschbach.* — Versuche zur Behandlung des Diabetes mellitus mit dem Zuelzerschen Pankreashormon. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, n° 39, 1923, p. 2053.
- Gigon.* — Diabetes und Insulintherapie. *Schweiz. med. Wochenschrift* 1923, n° 38 p. 882.
- Grafe.* — Ueber die praktische und theoretische Bedeutung des Insulins. *Deutsche med. Wochenschrift* 1923, n° 35, p. 1141.
- Guggenheim.* — Die Verwendung von Pankreas Extrakten bei Diabetes Mellitus. *Schweiz. mediz. Wochenschrift* 1923, n° 35, p. 819.
- Löffler.* — Die Insulinbehandlung der Zuckerkrankheit. *Schw. med. Wochschr.* 1923, n° 39, p. 901.
- MacLeod.* — Insulin and diabetes. A general statement of the physiological and therapeutic effects of Insulin. *British med. Journal* 1923, n° 3327, p. 833.
- Minkowski.* — Zur Insulinbehandlung. *Deutsche mediz. Wochenschrift*, 1923, n° 34, p. 1107.
- Sahli.* — Prolegomena zur Einführung der Insulintherapie des

- Diabetes mellitus. Schw. med. Wochenschrift. 1923, n° 35, p. 813.
- Saloz Ch. et Katzenelbogen S. — L'Insuline et le traitement du diabète. Revue méd. de la Suisse romande, 1925, p. 231.
- Wilder, Boothby, Baborka, Kitchen and Adams. — Clinical observations on Insulin. Journal of metabolic. Research 1922, vol. II, p. 701.
- Williams. — A clinical study of the effects of Insulin in severe diabetes. Journal of metabolic Research 1922, vol. II, p. 729.
- Winter and Smith. — On a possible mode of causation of diabetes mellitus. British med. Journal 1923, n° 3236, p. 12.
- Woodyatt. — The clinical use of Insulin. Journal of metab. Research 1922, p. 7931.
- Zuelzer, Dohrn und Marxer. — Untersuchungen über den experimentellen Diabetes Deutsche med. Wochenschrift 1908, p. 1380.
-